



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**XXIV Ciclo di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia  
Chirurgica Angio-Cardio-Toracica ed Imaging Funzionale  
Radio-isotopico**

**Coordinatore:** Prof. Bruno Gossetti

Dipartimento di chirurgia generale, specialità chirurgiche e trapianti d'organo Paride Stefanini

UOC Chirurgia Vascolare A

**Tesi di Dottorato**

*“Trattamento endovascolare degli aneurismi dell’aorta  
addominale, controllo ultrasonografico e TC a breve e medio  
termine, valutazione dei risultati e trattamento delle complicanze”*

Tutor  
Prof. Luigi Irace

Il Candidato  
Dott. Roberto Gabrielli

Anno Accademico 2011-2012

## INDICE

Introduzione	<i>pag. 1</i>
Patologia aneurismatica dell'Aorta Addominale:	<i>pag. 3</i>
• Cenni storici ed epidemiologici	
• Tecniche chirurgiche	
• Endoprotesi	
Selezione dei pazienti	<i>Pag.9</i>
Complicanze e follow-up	<i>pag .11</i>
Scopo della ricerca	<i>pag.16</i>
Pazienti e Metodi	<i>pag.17</i>
Risultati	<i>pag.21</i>
Discussione	<i>pag.27</i>
Conclusioni	<i>pag.36</i>
Bibliografia	<i>pag.37</i>
Iconografia	<i>pag.42</i>

## **INTRODUZIONE**

Negli ultimi 25 anni il trattamento della patologia aneurismatica dell'aorta addominale ha visto importanti evoluzioni sia dopo l'introduzione della metodica endovascolare, sia per le nuove capacità nella diagnosi precoce. Le nuove tecniche chirurgiche insieme all'approccio multidisciplinare hanno permesso il trattamento di pazienti ad alto rischio anche con anatomie aneurismatiche complesse, abbassando ulteriormente la mortalità e la morbilità post-operatoria, tuttavia ancora oggi, non è stato possibile raggiungere uno standard nel follow-up. La crescente richiesta di minore invasività ha certamente spinto il chirurgo vascolare a rivedere giorno per giorno le indicazioni al trattamento, riducendo di molto lo spazio per la chirurgia tradizionale, da sempre gravata da maggiori rischi; nel tentativo di migliorare i risultati immediati a scapito spesso dei risultati a distanza.

Il trattamento endvascolare dell'aneurisma aortico (EVAR) è stato da sempre oggetto di un follow-up intensivo. Il follow-up dell'EVAR ha lo scopo di valutare non soltanto la dimensione dell'aneurisma, ma anche l'eventuale presenza di endoleak, come anche l'integrità dello stent e la

migrazione dello stesso. L'esame di scelta ad oggi è ancora l'AngioTC poiché offre una grande quantità di informazioni, tuttavia, ripetuti esami contrasto grafici di questo tipo possono comportare rischi sia per la funzionalità renale sia per gli effetti promuoventi il cancro legato alle radiazioni ionizzanti.

L'ottimizzazione del protocollo di follow-up dopo EVAR è quindi essenziale, soprattutto in considerazione del crescente utilizzo di questa metodica rispetto al trattamento OPEN<sup>1,2</sup>.

Ancora oggi non è chiaro se la presenza di un endoleak subito dopo EVAR abbia un importante valore prognostico in termini di outcome a lungo termine. Questo dato riveste una importanza decisiva su quanto "aggressiva" debba essere la sorveglianza a lungo termine di questi pazienti.

## **PATOLOGIA ANEURISMATICA ADDOMINALE SOTTORENALE**

Vesalio nel 1543 a descritto per primo l'aneurisma dell'aorta addominale, definito poi successivamente da Fernel nel 1554 come una "dilatazione di un'arteria piena di spiritus".

L'evoluzione del trattamento partì nel 1888 quando Matas eseguì la prima endoaneurismoraffia. Nel 1948 Rea propose di avvolgere l'aorta aneurismatica con il cellophane per indurre fibrosi e limitare la dilatazione. Due anni dopo Oudot sostuì l'aorta con un homograft.

La maggior disponibilità diagnostico-clinica come l'ecografia e l'AngioTC ha consentito l'aumento della diagnosi precoce e maggiore accuratezza.

Già nell'ottocento ebbero l'idea di trattare per via endovascolare la patologia aneurismatica mediante trombosi della sacca con fili metallici elettrificati. Solo dopo gli anni '60 Dotter utilizzo metodi ricostruttivi impiantando protesi di nuova generazione.

L'inizio della vera era endovascolare fu negli animali 1976 grazie a Parodi, il quale 15 anni più tardi impianto la prima endoprotesi aortica

(Dacron con stent di Palmaz)<sup>3</sup>. Da allora molti passi avanti sono stati fatti, attualmente infatti molte aziende producono endoprotesi aortiche.

La prevalenza degli Aneurismi dell'Aorta Addominale (AAA) varia tra l'1 ed il 10 %, direttamente proporzionale all'età, con rapporto uomini:donne di 4:1 rappresentando la 14° causa di morte nei paesi industrializzati con lo 0,9% dei decessi in USA e dello 1% in Europa<sup>4,5</sup>.

Non esiste una definizione unanime di aneurisma, tuttavia “ un diametro aortico maggiore del 50% rispetto al teorico normale” può essere considerata valida<sup>6</sup>.

L'aterosclerosi rappresenta il fattore predisponente almeno nel 90% dei casi. Ipertensione arteriosa, dislipidemia, fattori genetico-familiari, fumo indeboliscono la parete aortica ed insieme all'alterato rapporto elastina/elastasi e collagene/collagenasi, si determina l'evoluzione dilatativa dell'aorta<sup>7</sup>.

## **Tecnica**

La tecnica Endo Vascular Abdominal Aneurysm Repair (EVAR) permette l'esclusione della sacca aneurismatica, con riduzione della mortalità e della morbilità rispetto alla tecnica tradizionale; miglior decorso postoperatorio,

riduzione dell'ospedalizzazione e della convalescenza, un più rapido recupero del paziente alla vita sociale e lavorativa.

Gli aneurismi dell'aorta addominale trattabili per via endoluminale devono rispettare precise caratteristiche anatomiche e non rappresentano più del 40% dei casi; tuttavia è ormai consuetudine di molti centri di chirurgia vascolare spingere molto le indicazioni al trattamento ENDO rispetto all'OPEN.

## **Endoprotesi**

Il miglior risultato endovascolare si ottiene mediante un accurato studio pre-operatorio di 'Imaging' dell'aneurisma che permetta la scelta dell'endoprotesi più appropriata.

I seguenti punti hanno un ruolo fondamentale nella previsione della tattica chirurgica:

Gli A.A.A. Sottorenali attualmente trattabili con 'E.V.A.R.' si distinguono per i seguenti criteri di fattibilità<sup>5</sup>:

- colletto sotto-renale lunghezza >5 mm,
- diametro di almeno una arteria iliaca comune compresa tra 8 e 18 mm;

- area di atterraggio iliaco di almeno 15 mm;
- conservazione di flusso anterogrado in almeno una arteria ipogastrica;
- calibro arteria iliaca esterna (per accesso)  $\geq 7$  mm.

Le endoprotesi addominali a disposizione sono: Zenith (Cook Inc.), Talent, AneuRx, Endurant (Medtronic Vascular); Excluder Excluder C3 (Gore & Associates); Powerlink (Endologix), Ovation (Trivascular) .

Il tessuto della protesi è costituito da filato sottile di Dacron o ePTFE (politetrafluoroetilene espanso) preventivamente stirato o da filamenti di Teflon, esso può essere applicato internamente o esternamente agli stent. I metalli biocompatibili usati per gli stent sono il Nitinolo (lega nichel-titanio), l'acciaio inossidabile o l'Elgiloy. Le endoprotesi addominali ad aggancio soprarenale consentono di estendere la sede di ancoraggio prossimale cranialmente all'emergenza delle arterie renali, grazie alla presenza di una porzione della protesi non coperta dal graft ("free flow"), riducendo così potenzialmente il rischio di migrazione caudale e consentendo di ampliare le indicazioni al trattamento endovascolare anche a pazienti con colletto prossimale definito "ostile".

Il tipo e la misura dello stent-graft vengono scelti in rapporto alla lesione da trattare ed alla morfologia dell'aorta a seguito di esami di diagnostica per immagini eseguiti in fase pre-operatoria. Il calibro dell'endoprotesi deve avere un 'oversizing' del 15-20% rispetto al diametro aortico e nel caso di rilevante discrepanza (>10% tra colletto prossimale e distale).

Le caratteristiche che vanno considerate per la scelta del device sono<sup>8</sup>:

- ✓ diametri e tortuosità degli accessi;
- ✓ conformazione tridimensionale e lunghezza della lesione da trattare;
- ✓ diametro e lunghezza dei colletti;
- ✓ calibro e flessibilità dei sistemi di introduzione ('Delivery System');
- ✓ lunghezze e diametri disponibili dei segmenti endoprotesici;
- ✓ presenza o meno di stent scoperto e di uncini;
- ✓ forza radiale.

Le caratteristiche ottimali sono:

- introduzione con diametri piccoli, basso profilo, elevata flessibilità
- facile e preciso sistema di rilascio
- resistenza,
- sistema di ancoraggio sicuro
- bassa permeabilità,

- graft completamente percutanei.

## SELEZIONE DEI PAZIENTI

Un'attenta valutazione medica pre-operatoria permette di identificare il paziente ad alto rischio chirurgico e di ridurre mortalità e morbilità a breve e lungo termine.

Valutazione preoperatoria deve tener conto di:

- ✓ malattia coronarica
- ✓ funzionalità renale
- ✓ pressione arteriosa ed altri fattori di rischio
- ✓ alterazioni metaboliche

si identificano ad alto rischio chirurgico i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- ✓ età > di 70aa;
- ✓ malattie cardiovascolari e scompenso cardiaco con aritmie ventricolari
- ✓ diabete mellito;
- ✓ alterazioni della prove di funzionalità respiratoria e degli indici di funzionalità renale;

✓ classificazione anestesologica ASA ('American Society of Anaesthesiology').

## COMPLICANZE

L'EVAR mostra un tasso di mortalità peri-operatorio di circa il 2,5% e del 1-8% entro 30gg<sup>9</sup> che è significativamente maggiore nei pz. non idonei a tale trattamento (18% vs 4%). Le principali cause citate sono cardiovascolari, respiratorie, 'Multiple Organ Failure' ('MOF' per ateroembolia massiva) e rottura della sacca aneurismatica<sup>10</sup>.

Il successo tecnico della procedura endovascolare è in circa il 95% dei casi (92-100%). L'incidenza di procedura endovascolare aggiuntiva immediata è del 10,7% con un successo nel 92%. Il rischio di procedura secondaria è del 10-30% a 2 anni.

I dati forniti dell' EUROSTAR REGISTRY<sup>11-13</sup> riferiscono un'incidenza di re-intervento endovascolare nel 18% dei pz. trattati con un rischio cumulativo annuo del 10%. L'incidenza di conversione chirurgica 'OPEN' precoce è del 4,2% con una mortalità maggiore del 25%. La conversione primaria si ha per fallimento dell'accesso vascolare, endoleak precoce, rottura acuta, trombosi, kinking, migrazione o dilocazione del graft. La conversione tardiva si ha nell'1-4% dei casi per le stesse complicanze della conversione immediata più l'infezione del graft, la rottura della sacca e la

dilatazione dell'aneurisma: il rischio cumulativo di conversione tardiva è del 2,1% / anno<sup>8,14</sup>.

La 'sindrome post-impianto' è una complicanza relativamente molto frequente, caratterizzata dalla comparsa di febbre, leucocitosi ed elevata proteina C-reattiva, che si risolve di solito spontaneamente in 5-10 gg<sup>8,15</sup>.

Le complicanze cardiache, causa di mortalità e morbilità post-operatoria, hanno una media dell'1,5% e sono principalmente l'IMA (1%) e l'arresto cardiaco (0,5%)<sup>15</sup>.

più frequenti di quelle sistemiche e sono divise in maggiori e minori.

Complicanze locali maggiori sono<sup>8,10</sup>: endoleak precoci (9% post-EVAR) e tardivi (18,7% post-EVAR), sanguinamento e pseudo aneurisma, lesioni e dissecazioni arteriose, micro-macro-embolie periferiche (0,3%), trombosi/occlusioni (0,5%), migrazione e dislocazioni (2-15%), collasso endoprotesico, frattura o kinking del graft, dilatazione e rottura della sacca, infezioni, claudicatio glutea per embolizzazione ipogastrica (ischemia pelvica 1-2%), occlusione delle arterie renali (1-2%).

Complicanze locali minori sono: formazione di ematomi inguinali, complicanze della ferita e fistole (1-2%), sieromi periprotesici.

Il rischio di rottura della sacca aneurismatica dopo 'ENDO' è dello 0-1,3%, con un rischio cumulativo del 1% /anno <sup>(73,82)</sup>. I fattori che determinano la rottura della sacca sono diversi, i principali individuati sono endoleak tipo I e III, angolazioni, migrazione e dislocazioni del graft, dilatazione dell'aneurisma<sup>8,16,17</sup>.

Altra complicanza assai temibile è l'infezione dell'endoprotesi che si è presentata sino ad ora massimo nel 2,6% dei casi, nonostante diversi studi autoptici abbiano dimostrato la presenza di vari microrganismi nel contenuto aneurismatico<sup>15</sup>.

L'endoleak è la complicanza più frequente e la più significativa per la sopravvivenza del paziente a distanza. L'endoleak può essere definito come la presenza di un persistente flusso sanguigno, per rifornimenti precoci o tardivi, all'interno della sacca aneurismatica dopo la procedura endovascolare.

Dopo il trattamento endovascolare la sacca aneurismatica evolverà in:

- 1) riduzione ('shrinkage')
- 2) invariata
- 3) aumento di volume

Variazioni di almeno 5 mm al primo controllo si considerano significative e necessitano di approfondimento diagnostico.

L'“endotension” detto anche endoleak tipo V, invece rappresenta lo stato di elevata pressione all'interno della sacca, con aumento o mantenimento del diametro aneurismatico, in assenza di endoleak rilevabili con tecniche di imaging.

La prevalenza degli endoleak è variabile dall'8 al 44% delle procedure EVAR <sup>(61,77,82)</sup>. L'incidenza di endoleak tipo II è circa doppia rispetto a quella del tipo I e III <sup>(78,79,2)</sup> post-EVAR. Nel 25% dei pz. trattati è necessaria una ulteriore correzione endovascolare. L'endoleak è più frequente in aneurismi di grandi dimensioni con un rischio del 2% per diametri < di 6 cm e del 10% > 6 cm<sup>8</sup>.

## **Follow-up**

Il paziente operato per aneurisma addominale con procedura endoprotesica vanno sottoposti a stretti esami di controllo come Rx diretta addome, ECD con m.d.c., Angio-TC, Angio-RMN o ad Angiografia (diagnostica/terapeutica), tuttavia il gold-standard per lo studio dell'aorta addominale è l'Angio-TC<sup>8, 10, 18, 19</sup>.

L' 'EUROSTAR' ha proposto come protocollo di follow-up l' esecuzione di Angio-TC a 1-3-6-12-18-24 mesi dopo 'E.V.A.R.' e poi 1 volta l'anno<sup>11,12</sup>.

La pervietà ed il corretto posizionamento con esclusione completa di e diametro della sacca aneurismatica sono i parametri da tenere sotto accurato controllo, come anche l' integrità strutturale, pervietà dei vasi splancnici, renali e iliaci e eventuale presenza di complicanze, e la stadi azione di eventuali endoleak, migrazioni e dislocazioni<sup>10,19</sup>.

## **SCOPO DELLA RICERCA**

Lo scopo del nostro lavoro è quello di standardizzare una metodica di follow up sicura, efficace ed economica per il controllo dei paziente sottoposti ad impianto di endoprotesi aortica addominale, valutando la correlazione tra endoleak precoce e l'esito a lungo termine.

E come end-point secondari valutare il timing del re-intervento e la scelta della tecnica e tattica più idonea in ogni singolo caso.

La Nostra Esperienza prende in considerazione i risultati raggiunti nel trattamento dei pazienti con Aneurisma dell'Aorta Addominale Sottorenale e sottoposto ad un regime di follow-up meno intenso rispetto a quello proposto dalla letteratura scientifica, identificandone i rischi e i benefici.

## PAZIENTI E METODI

Da Gennaio 2007 a Febbraio 2010 sono stati arruolati 176 pazienti in uno studio prospettico controllato e sottoposti a trattamento endovascolare per aneurisma dell'aorta addominale. I pazienti affetti da pseudo-aneurismi e ulcere parietali sono stati esclusi dal nostro studio.

La selezione dei pazienti è stata condotta mediante criteri clinici e morfologici dell'aneurisma, valutando il rischio operatorio ed il gradimento del paziente.

Le caratteristiche morfologiche di 'fattibilità' dell' 'E.V.A.R.' sono state:

- colletto prossimale dell'aneurisma (lunghezza  $> 10$  mm e calibro  $< 32$  mm; differenza in calibro nei primi 10 mm del colletto  $< 10\%$ );
- presenza di angolazione dell'aorta  $< 80^\circ$
- trombosi parietale al colletto  $< 20\%$
- valutazione della estensione distale della dilatazione sulle iliache e presenza di colletto
- calcificazioni diffuse con eccessive tortuosità o stenosi delle arterie iliache o femorali

Lo studio pre-operatorio è sempre stato effettuato mediante esame Angio-T.C. dell'aorta toraco-addominale comprendendo gli arti inferiori.

La procedura di EVAR è stata eseguita mediante accesso chirurgico inguinale bilaterale in 121 casi (68,7%) e inguinale monolaterale e percutaneo controlaterale in 55 casi (31,3%). Sono state utilizzate tutte le endoprotesi in commercio durante lo studio:

*N=4 E-Vita (Jotec)*

*N=9 Endologix (Powerlink)*

*N=13 Endurant (Medtronic Vascular)*

*N=1 AneuRx (Medtronic Vascular)*

*N=6 Talent (Medtronic Vascular)*

*N=26 Zenith (Cook Inc.)*

*N=17 Ovation (Trivascular)*

*N=89 Excluder (Gore & Ass.)*

*N=11 C3 Excluder (Gore & Ass.)*

Tutti i pazienti. sono stati sottoposti ad esame ecocolorDoppler (ECD) aorta e dei vasi epiaortici.

Le morbilità correlate con l'aneurisma (MCA) sono state identificate in quei pazienti che avevano avuto un esito sfavorevole dopo l'impianto: decesso aneurisma correlato, AAA rottura, la conversione chirurgica, qualsiasi intervento secondario per trombosi della branca, migrazione, morbilità renale, fistole intestinali, o pseudoaneurisma.

### *Follow-up*

Il follow-up postoperatorio è stato condotto mediante valutazione clinica alla dimissione ad 1 mese e successivamente ogni 6 mesi ed il seguente schema di imaging:

- Arteriografia intra-operatoria post-posizionamento endoprotesi
- Rx diretta addome in I-II giornata
- ECD Aorto-iliaco-femorale in III-IV giornata (dimissione)
- ECD Aorto-iliaco-femorale dopo 1 mese
- AngioTC a 3 mesi
- ECD Aorto-iliaco-femorale a 9 mesi
- AngioTC a 15 mesi
- Successivi 2 ECD ogni 6 mesi e AngioTC ogni 18 mesi ad intervalli regolari.

I diametri sono stati misurati in assiale su scansioni TC perpendicolari al diametro massimo in modo da evitare errori causati da tortuosità. Lo *shrinkage* o l'espansione della sacca sono stati considerati significativi quando il diametro si riduceva o aumentava di circa 5 mm o più, rispettivamente.

L'End-point del nostro protocollo di follow-up è stato quello di valutare la sicurezza e l'efficacia nella prevenzione dell'evento morte o morbidità maggiori valutando precocemente una eccessiva espansione della sacca, prevenendone la rottura e stabilendo, altresì, il corretto timing dei re-interventi per via elettiva o in urgenza.

I dati di tutti i pazienti sottoposti a EVAR di AAA sono stati valutati prospetticamente ed inseriti in un database. Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato prima delle procedure.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software MedCalc 11.01, i dati di MCA sono stati plottati su curve di Kaplan Meier a 3 anni di follow-up. Il test *t*-Student è stato utilizzato per la valutazione delle differenze in termini di free-MCA e considerate significative con  $p < 0.05$

## RISULTATI

Dei 176 pazienti, 161 hanno completato il protocollo di follow-up da noi suggerito, 15 pazienti hanno abbandonato il protocollo CT e sono stati censurati.

Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni è stato del 94% (10 morti su 161). Il follow-up medio è stato di 25 mesi (tra 19 e 53 mesi). In 24 pazienti è stata posta diagnosi di endoleak al primo controllo TC (90 giorni) mentre in 17 entro il secondo controllo (15 mesi) (Fig. 1), mentre 4 pazienti hanno presentato occlusione della branca entro i primi 20 giorni.

La presenza di endoleak a 90 giorni (14%) è stata associata ad una significativa maggiore necessità di procedure secondarie a 3 anni rispetto ai pazienti esenti da endoleak al primo controllo TC (33% vs 4%)  $p < 0.0001$  (Fig. 2). Differenze non significative sono state osservate per il rischio a 3 anni di morte aneurisma correlata (4% vs 0%)  $p = 1$ .

I pazienti senza endoleak precoce a 90 giorni (N= 137, 85%), hanno avuto una riduzione significativa negli eventi MCA a 2 anni rispetto ai pazienti con endoleak precoce  $p = 0.02$ . Questi dati sono tanto più significativi tanto più il follow-up si fa lungo. A 3 anni i pazienti liberi da MCA sono circa il

92% vs 62% rispettivamente nei pazienti senza e con endoleak precoce  $p$  0.0002 (Fig. 3).

I pazienti con assenza cumulativa di endoleak a 3 e 15 mesi hanno presentato un identico valore di free-MCA a 3 anni rendendo in tal modo “*inutile*” la sorveglianza TC in questi pazienti.

Inoltre tutti i pazienti che ai due controlli TC-successivi presentavano un *shrinkage* della sacca e la buona adesione modulare del device non hanno necessitato di re interventi.

La necessità di re-intervento nei pazienti liberi da endoleak precoce si è presentata entro i 15 mesi nel 6% dei casi, contro il 33% dei pazienti con endoleak precoce, a dimostrazione della casualità spesso dell’evento re-intervento indipendentemente dal tempo trascorso dalla diagnosi di endoleak ( $p$  0.0001) (Fig. 2).

Diciotto pazienti hanno richiesto un intervento aggiuntivo. Ventiquattro dei 41 endoleak non hanno necessitato di re-intervento. Tre pazienti con endoleak ed espansione della sacca, non sono stati sottoposti a trattamento per la scadute condizioni cliniche al momento della diagnosi (nessuno dei pazienti sopramenzionati è deceduto per cause correlate all’aneurisma),

mentre un paziente ha rifiutato la procedura di re-intervento proposta ed ha abbandonato il follow-up.

### *Re-interventi*

I re-interventi per endoleak sono stati effettuati in media dopo circa 19 mesi mentre il trattamento per migrazione, inginocchiamento e occlusione della branca hanno richiesto un re-intervento urgente (entro 48 ore) in media entro 50 giorni dalla procedura primaria.

Quindici pazienti hanno richiesto un unico re-intervento, mentre in 3 casi sono state necessarie due procedure aggiuntive.

I re-interventi a causa di endoleak di I tipo sono stati eseguiti in 4 pazienti:

- ✓ in 2 casi è stata posizionata una cuffia aggiuntiva (Talent, Excluder),
- ✓ in un caso è stato eseguito un wrapping del colletto con embolizzazione sacca trans-peritoneale (Endologix)
- ✓ in un caso una embolizzazione radioguidata della sacca mediante spirali (Endurant).

Pertanto, questi pazienti hanno richiesto sempre una procedura endovascolare sul collo prossimale, con l'eccezione di una conversione chirurgica parziale aperta.

Re-interventi a causa di endoleak di II tipo sono stati eseguiti in 8 pazienti:

- ✓ in 3 casi è stata eseguita una embolizzazione vasi afferenti (2 Excluder, 1 Ovation)
- ✓ in un caso una embolizzazione della sacca con colla di fibrina trans-peritoneale con legatura della arteria mesenterica inferiore (AMI) previo tentativo di embolizzazione trans-cavale (Excluder)
- ✓ in 2 casi una embolizzazione della sacca con colla di fibrina trans-peritoneale e legatura AMI previo tentativo di embolizzazione endovascolare dell'AMI (Excluder).
- ✓ in 3 casi una embolizzazione radioguidata intra-sacca con spirali (Endologix e 2 Talent)

Tutti questi eventi avversi sono stati diagnosticati mediante AngioTC di follow-up, 7 dei quali già segnalati mediante il controllo ecografico precedente (70%).

Gli altri eventi avversi (trombosi della branca) si sono presentati acutamente entro i tre mesi e sono stati trattati entro le 48 ore previa valutazione con AngioTC mediante:

- 2 embolectomie radioguidate con stenting della branca iliaca (Excluder, Zenith)
- 1 caso di trombo aspirazione endovascolare e stenting (Ovation)
- 1 caso di bypass femoro-femorale crosso-over (Endurant)

La degenza media è stata di 3 gg (2-7gg). Non c'è stato alcun caso di decesso peri-operatorio (mortalità immediata 0%). Circa il 25% dei pazienti trattati ha presentato un lieve rialzo della creatinina sierica post-procedura e 6 sul totale dei 161 pazienti (3,7%), con una funzionalità renale già compromessa, hanno sviluppato una insufficienza renale cronica e necessitano tuttora di trattamento emodialitico. Questo dato appare non essere correlato con la presenza di endoleak precoce ( $p$  0.6) (Fig.4), tuttavia sembra essere correlata all'utilizzo della protesi tipo Endologix ( $p$  0.03) (Fig. 5) fra le varie protesi. Due dei 6 sono stati trattati con utilizzo di un device sopra-renale.

La morbilità complessiva post-ENDO è stata del 29% la maggior parte di esse possono essere definite complicanze tardive segnalate dall'imaging nel follow-up.

L'eclatante dato delle complicanze dopo EVAR può essere ridimensionato se escludiamo quei casi di scarso valore clinico, che si sono risolti spontaneamente in breve tempo, e quei casi di dubbia interpretazione iconografica. Così revisionata la MCA è stata bassa (14,3%), con un caso di paraplegia post-EVAR, 2 ematomi inguinali, una morte a 48 ore dall'impianto per rottura della sacca, 1 conversione chirurgica immediata di espianto e sostituzione protesica, 14 endoleak (con indicazione al trattamento) e 4 occlusione di branca che hanno richiesto un trattamento aggiuntivo (Fig. 6). L'analisi della presenza di endoleak precoce in termini di protesi utilizzata non ha mostrato differenze significative  $p = 0.7$  (Fig. 7), tuttavia l'utilizzo della protesi Endologix sembra correlata con un aumento significativo della MCA  $p = 0.04$  (Fig. 8).

## **DISCUSSIONE**

La chirurgia endovascolare ha come obiettivo quello di ottenere l'esclusione immediata della sacca aneurismatica con minore invasività procedurale, riducendo mortalità, morbilità.

In letteratura sono presenti diversi studi comparativi tra le protesi ad aggancio soprarenale e quelle ad aggancio sottorenale e sulle modificazioni dei valori di funzionalità renale. Emerge che l'utilizzo di protesi ad aggancio soprarenale consente di ampliare le indicazioni dell'EVAR, in assenza di un incremento significativo di complicanze a carico della funzionalità e della vascolarizzazione del parenchima renale.

La tendenza all'aumento della creatininemia dopo EVAR suggerirebbe di utilizzare nella pratica clinica adeguati protocolli di idratazione, riducendo altresì l'uso di mezzo di contrasto iodato in fase intra-operatoria e nei controlli successivi al follow-up, eventualmente con un minor numero di esami Angio-TC o utilizzando tecniche alternative quali l'Angio-RM o l'ecografia con mezzo di contrasto<sup>20</sup>. Sarebbe possibile in questo modo anche la spesa sanitaria legata all'impianto di endoprotesi. Poiché a fronte della riduzione dei costi nell'immediato post-operatorio un esame Angio-

TC di controllo da ripetere in media ogni 6 mesi, una percentuale di re-interventi pari al 10% anno, e di conversione chirurgica del 5%, sbilanciano notevolmente il costo complessivo.

Le complicanze della procedura endovascolare sono spesso legate ai parametri demografici e clinici dei pazienti: età, sesso, co-morbilità clinica, fattori di rischio e patologie associate<sup>5</sup>.

Attualmente è abbastanza chiaro come l'endovascolare presenta significativi vantaggi a breve termine rispetto alla procedura tradizionale per la minore morbilità maggiore e mortalità, la più breve degenza, il più rapido decorso e il minimo dolore post-operatorio<sup>8,15</sup>, risultando, tuttavia una procedura valida e sicura solo se sostenuta da una scrupolosa selezione del paziente idoneo.

L'alta morbilità della procedura endovascolare, anche a breve termine, può essere definita in molti casi di scarsa rilevanza clinica, poiché la maggior parte di esse si risolverà spontaneamente o risulterà controllabile con un atteggiamento *attendista* mediante controlli seriati. Purtroppo però non sempre questo concetto può essere accettato, infatti, seppur rare, complicanze maggiori e più gravi quali lesioni aortiche, paraplegia, dislocazioni endoprotesiche o rotture del 'Device' possono

comunque presentarsi. Questi eventi sono strettamente correlati con la abilità degli operatori (Learning Curve) nel selezionare i pazienti, scegliere la tattica e la strategia più idonea e soprattutto individuare Device più adatti al singolo caso.

Lo sviluppo tecnologico deve provvedere, infatti, non solo ad allargare le indicazioni, rendendo la procedura un fatto ‘meramente’ tecnico di ‘fattibilità’, ma deve soprattutto ridurre al minimo le complicanze a breve e, soprattutto, a lungo termine.

È infatti ancora da dimostrare che i possibili benefici della metodica relativi all’aspettativa di vita siano sostenuti da una bassa mortalità e morbilità anche a lungo termine, quest’ultima essenzialmente dovuta all’usura del ‘device’ (“stability” e “durability”)<sup>8</sup> ed alla modificazione nel corso degli anni delle ‘zone di ancoraggio’, anche per l’azione di fattori biologici ed emodinamici.

Dal nostro studio emergono importanti osservazioni: i pazienti che non hanno endoleak al primo controllo TC (90 giorni) mostrano un rischio significativamente inferiore di manifestare morbilità aneurisma correlate e

possono pertanto beneficiare in assoluta sicurezza di un follow-up più leggero e meno aggressivo.

Pazienti che al secondo controllo TC (15 mesi dall'impianto) non mostrano endoleak quasi mai necessiteranno di procedure aggiuntive. La presenza di endoleak precoce entro 90 giorni pone il paziente in una categoria di rischio maggiore rendendo prudente una sorveglianza di imaging più stretta. Tuttavia i nostri dati mostrano come anche in presenza di endoleak precoce la necessità di un intervento immediato sia apparentemente molto bassa; inoltre l'assenza di endoleak non conferisce immunità per i re-interventi in corso di MCA. Nessuno dei pazienti da noi trattato con diagnosi di endoleak precoce ha necessitato a nostro giudizio di un intervento prima dei 15 mesi ad eccezione di endoleak tipo I, mostrando in tal senso congruità con lo schema di follow-up da noi proposto.

Questo spingerebbe a ritenere che controlli dilazionati con AngioTC non aumentino il rischio di complicanze maggiori post-impianto di endoprotesi aortiche.

L'eziologia delle MCA è certamente multifattoriale e non sempre prevenibile o prevedibile con qualsiasi regime di imaging.

I pazienti che hanno presentato un complicanza post-impianto con urgenza di trattamento si sono manifestati entro il primo mese. Ciò ne avrebbe comunque reso vana l'individuazione al controllo TC a 30 giorni come previsto dai protocolli finora accettati, rendendo quindi il nostro regime che ne ha previsto il ritardo a 3 mesi altrettanto sicuro ed efficace. È tuttavia opportuno ricordare come la visita di controllo con la valutazione dei sintomi sia ancora oggi un cardine del follow-up non sostituibile con alcuna metodica di imaging.

L'utilizzo routinario dell'ecocolorDoppler ad intervalli regolare consente un diagnosi precoce della MA in quasi il 70% dei casi. Percentuali non paragonabili all'esame TC ma certamente non trascurabili vista l'assenza di contrasto e radiazioni ionizzati e soprattutto di morti legate al ritardo diagnostico nella nostra casistica.

Molti autori cominciano a suggerire l'alleggerimento del follow-up post-EVAR riconoscendone in alcuni aspetti l'inutilità; alcuni infatti consigliano di abbandonare il controllo TC a 6 mesi<sup>21</sup>, alcuni suggeriscono di eseguire TC senza mezzo di contrasto con la valutazione esclusiva dei diametri e della stabilità strutturale, annullando così i rischi di nefrotossicità<sup>22,23</sup>. Dobbiamo comunque affermare che un così semplice

controllo potrebbe essere assicurato anche da un semplice esame ecografico riducendo così sia i costi e il rischio associato alle radiazioni ionizzanti<sup>24</sup>. Infatti alcuni autori consigliano l'utilizzo routinario dell'esame ecografico con mezzo di contrasto in sostituzione dell'esame AngioTC<sup>25</sup>.

Alcune MA non sono completamente prevedibili e non sono correlate con l'evento endoleak, infatti la trombosi e la dislocazione della branca richiedono un trattamento aggiuntivo, la morbidità renale e le infezioni possono necessitare di una conversione a cielo aperto. Tutti questi eventi sono estremamente rari ma rientrano comunque nella valutazione delle MA. Quindi anche se la sorveglianza dell'endoleak è fondamentale ed è stata il cardine del nostro studio sulla ridefinizione del follow-up, non è certamente l'unico evento avverso da prendere in considerazione nella decisione di modificare l'iter di controllo post-operatorio.

Nonostante il continuo sviluppo degli stent-graft i protocolli di follow-up sono sempre rimasti molto stretti. La TC è stata ed è tutt'oggi la metodica di scelta per la valutazione periodica dei pazienti sottoposto ad EVAR, tuttavia in accordo con la più recente letteratura scientifica anche il nostro studio mostra come la maggior parte dei controlli non porti a re-interventi.

Ciò suggerisce che nei pazienti asintomatici esista un vantaggio della misurazione ecografica del diametro rispetto a quella conferita dal follow-up basato su regolari scansioni TC, anche se la valutazione del rischio di distacco o dislocazione dei moduli endoprotesici giustificherebbe un controllo periodico strutturale TC guidato. Nella nostra casistica, tuttavia, in caso di dislocazione, inginocchiamento o trombosi della protesi i pazienti hanno sempre mostrato sintomatologia specifica tali da condurli a rapida rivalutazione specialistica che ha poi suggerito uno studio contrasto-grafico di secondo livello.

Una attenta analisi del nostro studio eseguita sulla tipologia delle endoprotesi impiantate e soprattutto sulle indicazioni al trattamento più o meno entro i dettami forniti dalla casa costruttrice e del buon senso ha messo in evidenza come la scelta di un regime più stretto di follow-up debba essere indirizzato soprattutto in quei casi in cui le caratteristiche anatomico-morfologiche dell'aneurisma o la scelta dell'endoprotesi siano state ai limiti della fattibilità. Infatti 3 dei 4 casi di trombosi della branca presentavano angolazioni aortiche ed dei vasi iliaci preoperatori ai limiti della fattibilità tecnica.

Ritengo inoltre molto importante anche la *learning curve* soprattutto nell'approccio ai nuovi device. Le complicanze percentualmente più significative si sono manifestate dopo l'impianto di nuove protesi; tuttavia tale valutazione non può essere corredata con una analisi statistica di supporto poiché la scelta della protesi è stata effettuata sia sulla base delle caratteristiche anatomiche sia sulla preferenza del chirurgo operatore, questo aspetto rappresenta certamente un *bias* importante alla validazione dei nostri risultati.

La scelta di modificare il sistema di sorveglianza del regime terapeutico per i pazienti sottoposti a EVAR non ha presentato eventi avversi maggiori mantenendo i livelli di sicurezza ed efficacia paragonabili a quelli offerti dal follow-up suggerito dell'EUROSTAR.

Numerosi dati emergono dalla letteratura internazionale sulle complicanze legate all'utilizzo del contrasto radio-iodato sulla funzionalità renale<sup>26,27</sup> e sugli effetti stimolati la carcinogenesi legata alla cronica esposizione alle radiazioni ionizzanti<sup>28,29</sup>. Tuttavia tale rischio assume minor rilevanza in considerazione dell'età avanzata dei pazienti sottoposto ad EVAR.

Quindi riteniamo sicuro e vantaggioso proporre il nostro protocollo di follow-up come nuovo standard post-EVAR fatte salve tutte le indicazioni

ed i suggerimenti forniti del presente lavoro soprattutto per i pazienti ad alto rischio di complicità (anatomia sfavorevole, aneurisma grande, difficoltà durante il posizionamento e controllo angiografico finale intraoperatorio non soddisfacente). La raccomandazione di questa nuova sorveglianza deve essere considerata soggettiva, poiché non abbiamo ancora dati disponibili che dimostrino i risultati di sicurezza a lungo termine.

Inoltre è sempre opportuno ricordare, soprattutto in un momento storico come quello che stiamo vivendo, la potenzialità del risparmio dei costi legata all'utilizzo di un regime di sorveglianza meno aggressivo. Infatti è calcolato che i costi di imaging rappresentano il 30% del costo totale dell'impianto già dopo 4 anni.

Le limitazioni del nostro studio sono certamente legate alla casistica non ampia ad alla presenza di diversi device. Inoltre la learning curve potrebbe aver compromesso l'analisi dei dati dei pazienti trattati per primi.

## CONCLUSIONI

La maggioranza dei pazienti sottoposti a EVAR si presentano senza endoleak ai primi due controlli. In questi pazienti, certamente un regime di sorveglianza molto ridotto deve essere raccomandato sia migliorare la sicurezza del paziente e riducendo altresì gli effetti cumulativi del contrasto iodato, dell'esposizione alle radiazioni e dei costi sanitari.

I pazienti che presentano endoleak precoci devono essere sottoposto ad un regime di follow-up selettivamente più aggressivo senza tuttavia aumentare il numero degli esame AngioTC se non dopo rivalutazione clinica ed ecografica. Ricordando che le MCA sono multifattoriali e spesso imprevedibili e quindi spesso non evitabili con le metodiche di imaging a nostra disposizione.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Wanhainen A, Bylund N, Bjorck M. Outcome after abdominal aortic aneurysm repair in Sweden 1994e2005. *Br J Surg* 2008; 95(5):564e70.
2. Greenhalgh RM. Commentary: impact of EVAR and DREAM trials on clinical practice. *J Endovasc Ther* 2007;14(4):541e3.
3. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-96
4. R. Chiesa, G. Melissano. “Biomeccanica degli aneurismi aorta addominale” Corso di tecniche in chirurgia vascolare: gli Aneurismi dell’Aorta Addominale EUROPA SCIENZE UMANE EDITRICE 1996; pp.35-36.
5. Mar L., a: James, A. Jhaveri, P. Cotterill, F. Pomposelli and B. Landon. Endovascular s. Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare population. *N Engl J Med* 2008;358:464-74
6. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.*1991 Mar;13(3):452-8.
7. Neal L., Weintraub MD. Understanding abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010 361;11

8. Branchereau, M Jacobs. Endovascular Aortic Repair: The State of the Art. Ed. Minerva Med. April 2008
9. García-Madrid, M. Josa, V. Riambau, C.-A. Mestres, J. Muntana and J. Mulet “Endovascular Versus Open Surgical Repair of Abdominal Aortic Aneurysm: A Comparison of Early and Intermediate Results in Patients Suitable for Both Techniques” Eur J Vasc Endovasc Surg 28, 365-372 (2004)
10. F.A. Lederle, J.A. Freischlag, T.C. kyriakides. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. JAMA 2009;302(14):1535-1542
11. Hobo R, Buth J, and the EUROSTAR investigators. Secondary interventions following endovascular abdominal aortic aneurysm repair using current endografts. A EUROSTAR report. J Vasc Surg 2006;43:896–902.
12. Harris PL, Buth J, Mialhe C, Myhre HO, Norgren L. The need for clinical trials of endovascular abdominal aortic aneurysm stent-graft repair: The EUROSTAR Project. EUROpean collaborators on Stent-graft Techniques for abdominal aortic Aneurysm Repair. J Endovasc Surg. 1997 Feb;4(1): 72-7; discussion 78-9. Review
13. Harris PL, Vallabhaneni SR, Desgranges P, Becquemin JP, van Marrewijk C, Laheij RJ. Incidence and risk factors of late rupture, conversion, and death after endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms: the EUROSTAR experience. European Collaborators on Stent/graft techniques for aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 2000; 32:739-749.

14. Towne JB. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg*. 2005 Feb;189(2):140-9
15. Bown MJ, Fishwick G, Sayers RD. The post-operative complications of endovascular aortic aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2004 Aug; 45(4):335-47.
16. Makaroun MS, Deaton DH. Is proximal aortic neck dilatation after endovascular aneurysm exclusion a cause for concern? *J Vasc Surg* 2001;33:S39–45.
17. Waasderp EJ, de Vries JP, Hobo R. Aneurysm diameter and proximal aortic neck diameter influence clinical outcome of endovascular abdominal aortic repair: a 4-year EUORSTAR experience. *Ann Vasc Surg* 2005;19:757–9
18. Browne TF, Hartley D, Purchas S. A fenestrated covered suprarenal aortic stent. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 445-449
19. J. D. Adams, L. M. Garcia, J. A. Kern. Endovascular repair of the thoracic aorta. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 895-912
20. A.R. Cotroneo, R. Iezzi, D. Giancristofaro, M. Santoro, A. Pierro, F. Spigonardo, M.L. Storto. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair and renal complications:a comparison between suprarenal and infrarenal fixation of stent grafts*Radiol med* (2007) 112:252–263
21. M R. Go, J E. Barbato, RY. Rhee, M. Makaroun, What is the clinical utility of a 6-month computed tomography in the follow-up of endovascular aneurysm repair patients? *J Vasc Surg* 2008;47:1181-7

22. W. Sternbergh III, R K. Greenberg, T Chuter, MD, B. Tonnessen, Redefining postoperative surveillance after endovascular aneurysm repair: Recommendations based on 5-year follow-up in the US Zenith multicenter trial *J Vasc Surg* 2008;48:278-85
23. Lee JT, Aziz IN, Haukoos JS, Donayre CE, Walot I, Kopchok GE. Volume regression of abdominal aortic aneurysms and its relation to successful endoluminal exclusion. *J Vasc Surg* 2003; 38(6):1254e63
24. Singh K, Bonna KH, Solberg S, Sorlie DG, Bjork L. Intra- and interobserver variability in ultrasound measurements of abdominal aortic diameter. The Tromso Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15(6):497e504
25. J. Ten Bosch, E. Rouwet, C. Peters, L Jansen, H. Verhagen, M Prins, J. Teijink Contrast-enhanced Ultrasound versus Computed Tomographic Angiography for Surveillance of Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:638–643
26. Alsac JM, Zarins CK, Heikkinen MA, Karwowski J, Arco FR, Desgranges P. The impact of aortic endografts on renal function. *J Vasc Surg* 2005;41:926-30
27. Waasdorp E, van't Hullenaar C, van Herwaarden J, Kelder H, van de Pavoordt, Overtom T. Renal function after endovascular aortic aneurysm repair: a single-center experience with transrenal versus infrarenal fixation. *J Endovasc Ther* 2007;14:130-7

28. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:13761-6
29. Brenner DJ and Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277-84

Fig. 1: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da endoleak a circa 3 anni di follow-up.

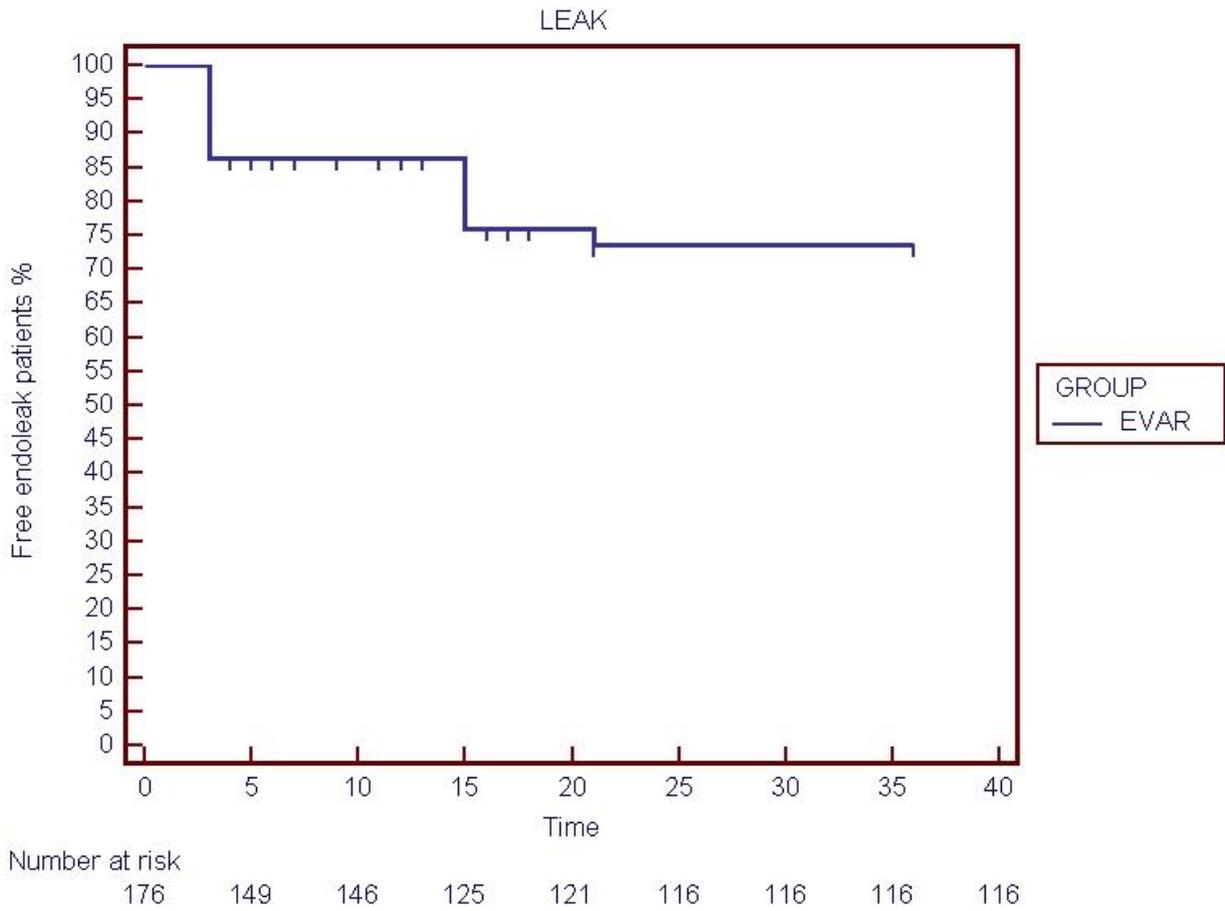
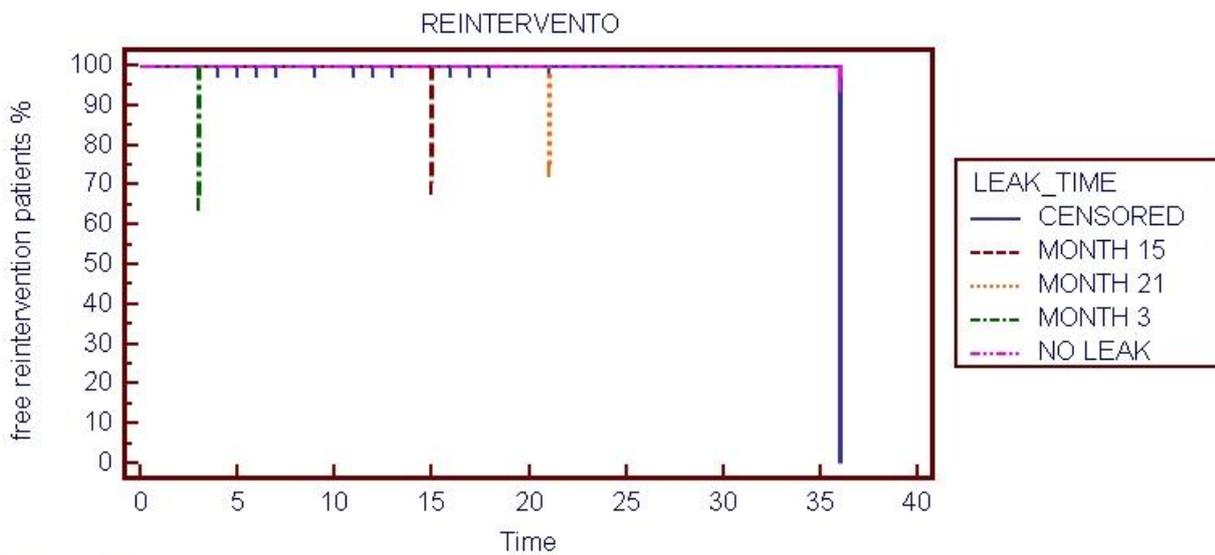
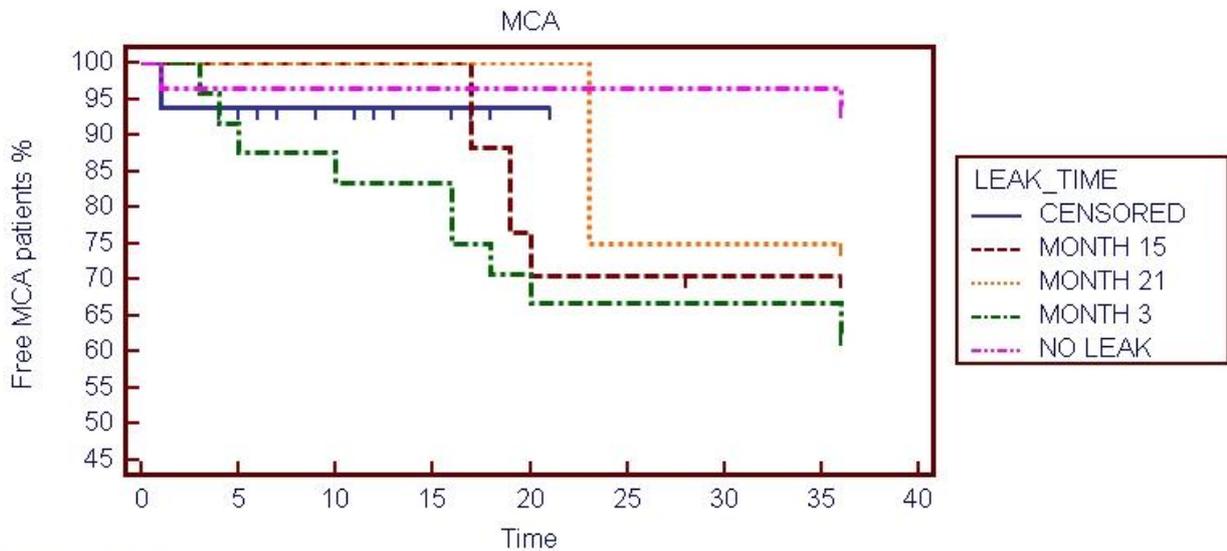


Fig. 2: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da reintervento in relazione al tempo di diagnosi dell'endoleak



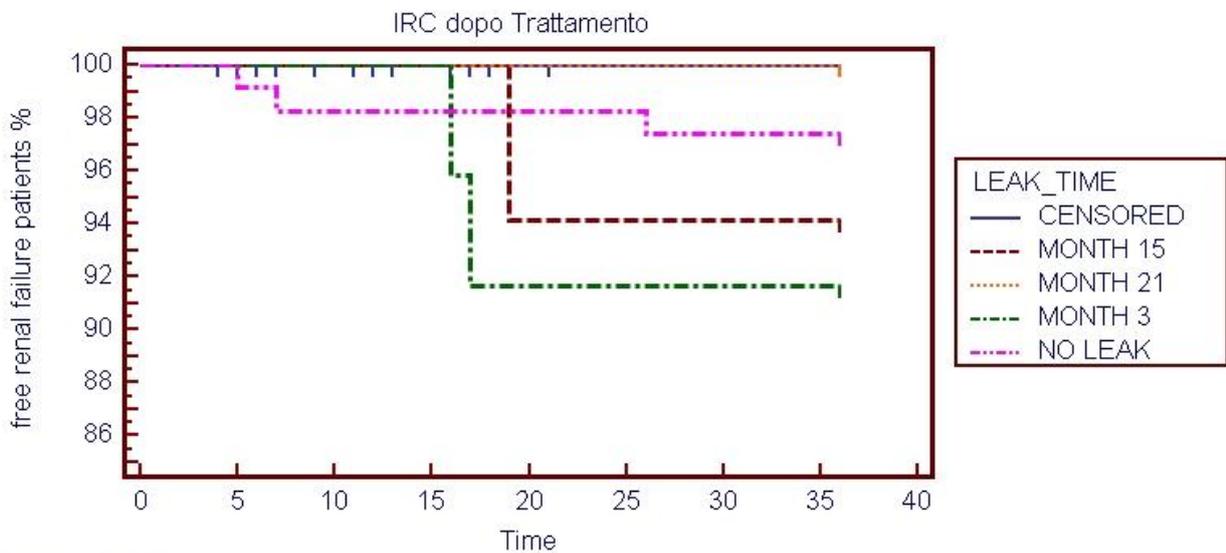
Number at risk									
Group:	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Group: CENSORED	16	13	10	6	2	1	1	1	1
Group: MONTH 15	17	17	17	0	0	0	0	0	0
Group: MONTH 21	4	4	4	4	4	0	0	0	0
Group: MONTH 3	24	0	0	0	0	0	0	0	0
Group: NO LEAK	115	115	115	115	115	115	115	115	115

Fig. 3: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da MCA in relazione al tempo di diagnosi dell'endoleak



Number at risk		0	5	10	15	20	25	30	35
Group: CENSORED		16	12	9	5	1	0	0	0
Group: MONTH 15		17	17	17	17	12	12	11	11
Group: MONTH 21		4	4	4	4	4	3	3	3
Group: MONTH 3		24	21	20	20	16	16	16	16
Group: NO LEAK		115	111	111	111	111	111	111	111

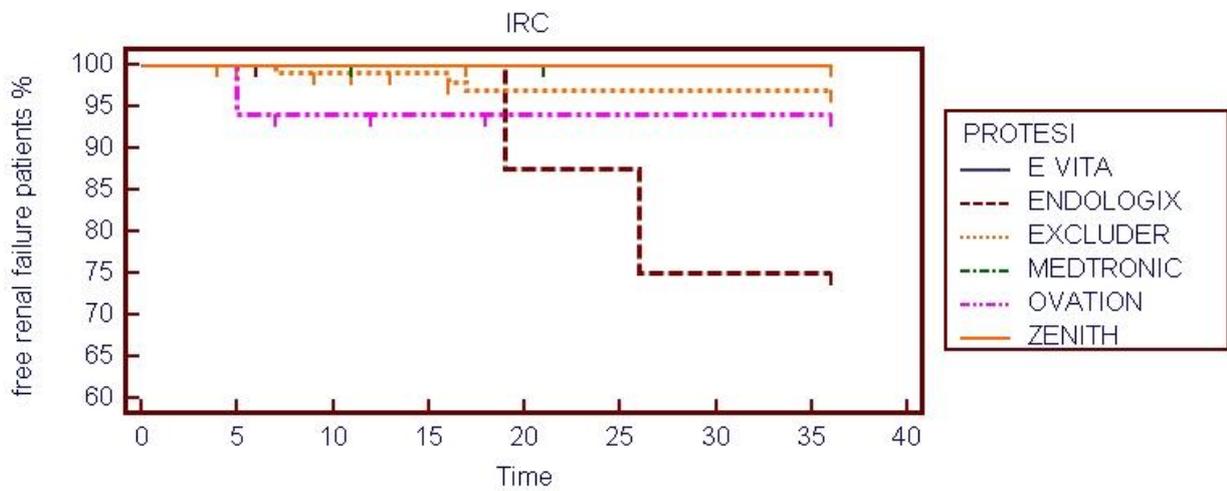
Fig. 4: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da IRC in relazione al tempo di diagnosi dell'endoleak



Number at risk

Time	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Group: CENSORED	16	13	10	6	2	1	1	1	1
Group: MONTH 15	17	17	17	17	16	16	16	16	16
Group: MONTH 21	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group: MONTH 3	24	24	24	24	22	22	22	22	22
Group: NO LEAK	115	114	113	113	113	113	112	112	112

Fig. 5: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da IRC in relazione al tipo di protesi utilizzata



Number at risk									
Group: E VITA	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Group: ENDOLOGIX	9	9	8	8	7	7	6	6	6
Group: EXCLUDER	100	98	96	94	90	90	90	90	90
Group: MEDTRONIC	20	20	20	19	19	18	18	18	18
Group: OVATION	17	16	15	14	13	13	13	13	13
Group: ZENITH	26	25	25	25	24	24	24	24	24

Fig. 6: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da MCA in un follow-up di circa 3 anni

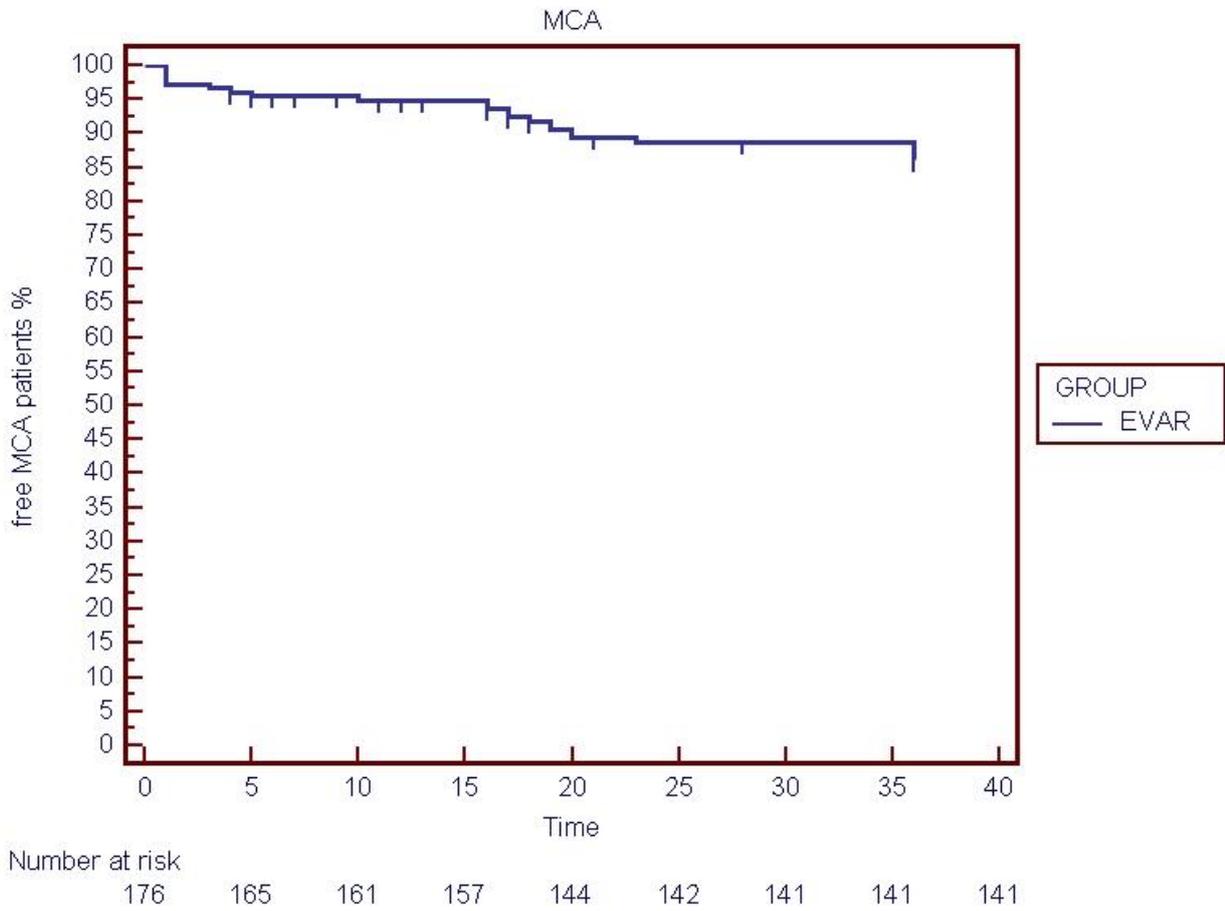
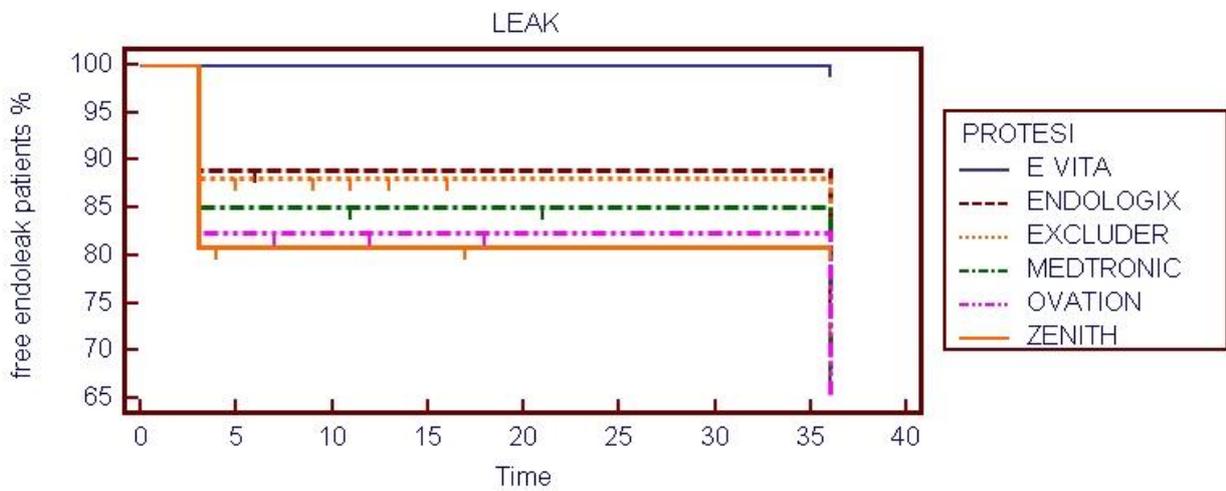


Fig. 7: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da endoleak in relazione al tipo di protesi



Number at risk

Group: E VITA

4 4 4 4 4 4 4 4

Group: ENDOLOGIX

9 8 7 7 7 7 7 7

Group: EXCLUDER

100 86 85 83 81 81 81 81

Group: MEDTRONIC

20 17 17 16 16 15 15 15

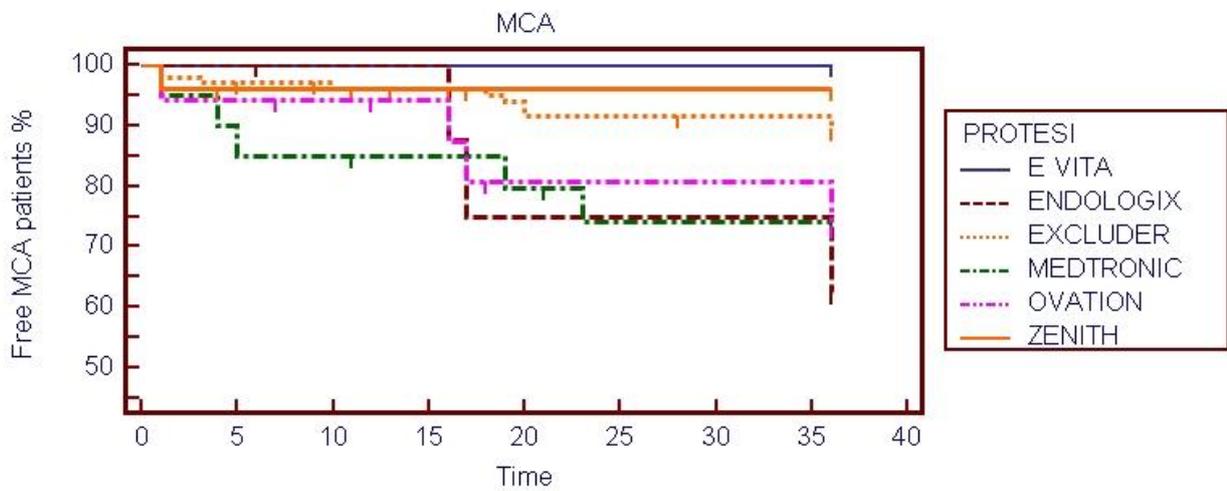
Group: OVATION

17 14 13 12 11 11 11 11

Group: ZENITH

26 20 20 20 19 19 19 19

Fig. 1: mostra la curva di Kaplan-Meier dei pazienti liberi da MCA in relazione al tipo di protesi impiantata



Number at risk								
Group: E VITA	4	4	4	4	4	4	4	4
Group: ENDOLOGIX	9	9	8	8	6	6	6	6
Group: EXCLUDER	100	95	93	91	85	85	84	84
Group: MEDTRONIC	20	17	17	16	15	13	13	13
Group: OVATION	17	16	15	14	11	11	11	11
Group: ZENITH	26	24	24	24	23	23	23	23